

Hipoacusia hereditaria no sindrómica. Revisión

Nonsyndromic hereditary hearing loss. Review

Dra. Susana M. Pavón

Abstract

Sensorineural hearing loss is the most prevalent sensory disorder in developed countries. At least 60% of childhood sensorineural hearing loss is genetic. Hereditary hearing loss can be inherited as an autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked or mitochondrial condition.

Nonsyndromic hereditary hearing loss is a paradigm of genetic heterogeneity with more than 140 genetic loci mapped and more than 60 genes identified to date. Recent observations indicate that the phenotypic heterogeneity observed for a given mutation may also be due to the contribution of modifier genes.

Advances in DNA sequencing and the rapid decline in the costs of sequencing presage the availability of testing that can identify the etiology in the majority of cases of genetic hearing loss. However, until comprehensive genetic testing of hearing loss is clinically available and cost-effective, thorough phenotypic and audiologic evaluation and careful documentation of risk factors, infectious exposures and patient and family history will continue to be important to efforts directed toward etiologic diagnosis. The complexities associated with interpretation of genetic test results, genetic counseling and genetic risk assessment make consultation with medical geneticists essential for all patients.

In parallel with gene identification, studies of the legal, ethical and psychosocial impacts of the clinical application of these advances and their influence on specific behaviors of individuals with hearing loss are paramount, but often lag behind. These studies will help to ensure that new technologies are introduced into clinical practice in a responsible manner.

Some studies are also taking place in our country, raising the need to know what types of study should be requested and how its results shall be interpreted. Further, due to the racial variability of the findings, it is fundamental challenge to know of the most relevant genetic mutations in our population.

In this paper, the most common causes of nonsyndromic hereditary hearing loss and the current genetic studies are reviewed.

Key words: Nonsyndromic hereditary hearing loss, autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, mitochondrial, modifier genes, genetic studies, genetic counseling, ethics.

Resumen

La hipoacusia es el desorden neurosensorial con mayor prevalencia en los países desarrollados. Al menos el 60% de las hipoacusias neurosensoriales infantiles tienen una causa genética. La hipoacusia genética puede ser heredada como autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada a X o mitocondrial.

La hipoacusia hereditaria no sindrómica es el paradigma de la heterogeneidad genética, con más de 140 loci mapeados y más de 60 genes identificados hasta la fecha. Observaciones recientes indican que la heterogeneidad fenotípica dada por las mutaciones heredadas, puede ser también una contribución de los genes modificadores.

Avances en la secuenciación del ADN y una rápida disminución de los costos de la misma hacen pensar en la posibilidad de que los análisis genéticos puedan identificar la etiología, en la mayoría de los casos de hipoacusia genética. Sin embargo, hasta que los análisis genéticos de hipoacusia sean exhaustivamente realizados, estén clínicamente disponibles y sean efectivamente rentables, una meticolosa evaluación fenotípica y audiológica, una cuidadosa documentación de factores de riesgo, exposición a infecciones y la historia personal y familiar continuarán siendo un importante esfuerzo dirigido hacia el diagnóstico etiológico.

La complejidad asociada con la interpretación de los resultados de los análisis genéticos, el asesoramiento genético y la valoración del riesgo de

Avenida Bandera de Los Andes 2603
Villa Nueva. Guaymallén. Mendoza. Argentina.

Código Postal: 5519

Tel.: 0261- 4132714

E-mail: susanampavon@gmail.com

Sección Genética Clínica. Hospital Pediátrico Dr. Humberto J. Notti.
Mendoza. Argentina

Presentado para su publicación: Noviembre de 2011

recurrencia, hacen indispensable para todos los pacientes la consulta con un médico especialista en genética.

Paralelamente con la identificación de los genes, estudios de los impactos referidos a lo legal, ético y psicosocial en la aplicación de estos avances, así como la influencia en el comportamiento específico de los individuos con hipoacusia son primordiales, sin embargo están relegados. Estos estudios ayudarán a garantizar que las nuevas tecnologías sean introducidas en la práctica clínica de forma responsable.

En nuestro país se están realizando algunos análisis genéticos, lo que aumenta la necesidad de saber qué estudio debe ser solicitado y cómo serán interpretados los resultados. Además, debido a la variabilidad racial de las conclusiones, es un desafío fundamental conocer las mutaciones genéticas más relevantes en nuestra población.

En este trabajo se revisan las causas más comunes de hipoacusia hereditaria no sindrómica, así como también los estudios genéticos existentes.

Palabras clave: hipoacusia hereditaria no sindrómica, autosómico dominante, autosómico recesivo, ligado a X, mitocondrial, gen modificador, análisis genéticos, asesoramiento genético, ética.

Introducción

La hipoacusia es el desorden sensorial con mayor prevalencia en los países desarrollados. Cuando está presente en los primeros años de la vida causa un dramático efecto en la adquisición del lenguaje y en el progreso educativo. Aun si se hace aparente en la infancia tardía o en la vida adulta, es capaz de alterar el ámbito social y laboral, causando un gran perjuicio al afectado (1). Según el factor etiológico, se estima que al menos el 60% de las hipoacusias de inicio precoz responden a una causa genética (véase glosario al final). El 40% restante se atribuye a factores ambientales (2). Se debe tener en cuenta que si existe algún antecedente de causa ambiental, no se debe desestimar la existencia de una predisposición genética subyacente. Cuando se estudia con biología molecular a los pacientes con hipoacusias determinadas como ambientales, es cada vez más frecuente encontrar mutaciones patológicas (3, 4).

La publicación de la secuencia del genoma humano en febrero de 2001 es un ejemplo claro del fenomenal progreso científico del último siglo, que nos brinda valiosos datos sobre los genes y su comportamiento. Aplicados a los trastornos auditivos

ha permitido -en pocos años- conocer los genes involucrados en el desarrollo, la ultraestructura y la fisiología auditiva, así como iniciar la búsqueda sistemática de mutaciones. Ha comenzado una nueva era, la llegada de modernas terapias.

Historia

La documentación acerca de la herencia como un factor importante en los trastornos auditivos puede remontarse al siglo dieciséis. El primer autor conocido en reconocer que algunas formas de sordera eran hereditarias fue Johannes Schenck (1531 - 1598), quien describió una familia con varios hijos sordos (5). En el mismo siglo está documentada la genealogía de una familia de la aristocracia española, con varios miembros sordos en al menos tres generaciones (6). En 1621 el médico personal del Papa Inocencio X, Paulus Zacchias (1584-1659) recomendó que los sordos se abstuvieran de casarse porque había evidencia de que podían tener hijos igualmente afectados (7). Sin embargo, para la mayoría de los autores, Sir William Wilde (1815-1876), cirujano de origen irlandés, experto en otorrinolaringología y oftalmología, sería la figura más importante. Fue uno de los médicos que tuvo a su cargo el primer Censo de Discapacidad en Irlanda, en 1851. Su trabajo minucioso le permitió ser un verdadero adelantado en reconocer y documentar que la herencia era la mayor causa de sordera congénita, enfatizó que la consanguinidad era un factor relevante a tener en cuenta, ya que aumentaba el riesgo y además notó que había más varones que nacían sordos. Casi una década antes de conocerse las Leyes de Gregorio Mendel (1865), fue capaz de distinguir que el modelo de transmisión de la sordera podía variar de familia en familia y claramente identificó los mecanismos de herencia autosómico dominante (AD), autosómico recesivo (AR) y ligado a X (LigX) (8-12). A mediados del siglo pasado otros autores comenzaron a ampliar las características de los trastornos auditivos de causa genética y destacaron la heterogeneidad de la patología (13-14).

Con el advenimiento de los estudios moleculares, en 1992 el primer gen responsable para pérdida auditiva no sindrómica de tipo AD, (DFNA1), fue mapeado (15) y en 1997, el primer gen autosómico no sindrómico fue conocido (16) comenzando una nueva etapa con más de 60 genes identificados hasta el momento para hipoacusias no sindrómicas (17).

Epidemiología

Si bien las cifras reportadas en la literatura pueden ser diferentes, se considera que 0,8 - 1:1.000 niños nace con una hipoacusia prelingual severa,

aunque la serie puede variar según el lugar y el tiempo de estudio. De ellos, cerca del 60% es de causa genética. Si se trata de hipoacusia neurosensorial (HNS), la incidencia aumenta hasta alcanzar 2,7:1.000 niños menores a 5 años y 3,5:1000 durante la adolescencia (18). Por lo anterior, se puede decir que la HNS es el déficit sensorial con mayor prevalencia en los países desarrollados y se compara por su importancia, con la incidencia del síndrome de Down, 1:600-1:800 en recién nacidos.

A los 40 - 50 años el 2,3% de los individuos puede presentar hipoacusia con pérdida mayor a 40 dB y cerca del 30% de las personas mayores de 70 años están afectados en forma similar (19). Según otros autores el 25-40% de mayores de 65 años tiene algún grado de hipoacusia y el 40-66% después de los 75 años presenta hipoacusia, lo que la coloca en el tercer lugar de las enfermedades crónicas en americanos, convirtiéndose en un gran problema de salud (20).

La hipoacusia puede ser clasificada de varias formas, de acuerdo a los factores que se tomen en cuenta. Según la etapa en que se instaure el déficit auditivo se describen tres categorías: prelocutivas, perilocutivas y postlocutivas. De acuerdo a la aparición durante los diferentes períodos del desarrollo infantil serán prenatales, perinatales o postnatales. Teniendo en cuenta la localización de la lesión se conocen las conductivas o de transmisión, de percepción o neurosensoriales, mixtas o más raramente centrales. Con respecto a la intensidad del compromiso auditivo se reconocen en general cuatro niveles, las leves o de grado ligero, moderadas o de grado medio, severas y profundas.

En cuanto a la etiología se dividen en ambientales (adquiridas) y genéticas (hereditarias). Estas últimas también pueden ser clasificadas de diferente modo. Incluyendo el mecanismo de herencia pueden ser monogénicas, son las más frecuentes y cumplen las Leyes de Mendel; por esa razón también pueden llamarse mendelianas; cromosómicas cuando se compromete un segmento o la totalidad de un cromosoma; las mitocondriales son aquellas que presentan la alteración en la información genética de la mitocondria y por último las multifactoriales. Se puede distinguir también entre uni o bilateral; progresiva o estable; las características audiológicas, la presencia o la ausencia de disfunción vestibular y la localización, sumado a la identidad del gen/es responsables debe ser tenido muy en cuenta (21). Según la clínica cuando las hipoacusias se asocian con malformaciones del oído externo / craneofaciales o con manifestaciones en otros órga-

nos / sistemas se denominan sindrómicas. En cambio las no sindrómicas (llamadas también puras) se caracterizan por no tener síntomas acompañantes. Aproximadamente el 30% de las hipoacusias genéticas prelinguales son sindrómicas, en donde la hipoacusia es un síntoma identificable en más de los 400 síndromes diferentes descriptos (14, 21, 23). En el 70% restante la hipoacusia es no sindrómica. Dentro de las hipoacusias no sindrómicas prelinguales, en trabajos publicados con anterioridad a los estudios moleculares, solamente analizando gran número de familias estudiadas, se sugería que entre los casos de origen genético, las monogénicas en un 77-88% eran transmitidas como rasgo AR, 10-20% como AD y solamente un 1-2% como LigX (24). La frecuencia de las mitocondriales podía ser muy variable y con un rango menor al 1% hasta un 20% según las poblaciones estudiadas (21). En estudios más modernos, hay mayor consenso en sugerir que cerca del 80% se debe considerar AR, el 18% AD y el 2% restante se reparte entre las LigX y las correspondientes al genoma mitocondrial (17, 25, 27). En el caso de las no sindrómicas postlinguales, los porcentajes no son conocidos en la actualidad, aunque se menciona que la mayoría seguiría el patrón de herencia AD (28).

Genes y sordera

El estudio de la genética de la sordera es considerado único entre los desórdenes heredados, por muchas razones. Sin duda ilustra a la perfección varios conceptos de la genética humana. El más importante es el de la heterogeneidad genética, mayor al 90% en esta patología, en donde el entrecruzamiento de personas sordas resulta, en contra de lo esperado, en toda la descendencia oyente. Esto refleja que ambos progenitores tienen mutaciones en diferentes genes o que un individuo es sordo por un mecanismo genético y el otro lo es por un factor ambiental. La unión entre sordos es bien conocida y con la excepción de la que resulta para la estatura, puede representar el rasgo más común de alteración de una estructura, que ocurre en la población humana (29). Una característica de las sorderas hereditarias es la gran variación de las mutaciones y los genes involucrados en poblaciones diferentes, de modo que las poblaciones de cada país y cada región pueden presentar mutaciones predominantemente completamente distintas (30).

La heterogeneidad genética es la producción de fenotipos idénticos o muy similares por diferentes mecanismos genéticos, es decir el trastorno auditivo puede ser el mismo, pero el mecanismo de producción es diferente. Dentro de la heterogeneidad

se debe diferenciar la de tipo clínico, la heterogeneidad de locus, por ejemplo, se conocen al menos 30 genes capaces de producir una hipoacusia prelocutiva no sindrómica de herencia AR. También se describe la heterogeneidad alélica (o de alelos).

Reconocer la heterogeneidad de la etiología de la sordera y la complejidad de los posibles mecanismos que subyacen en la misma, es lo que nos hace pensar que el asesoramiento genético en esta patología, podrá seguir siendo por mucho tiempo, en gran parte empírico (10).

Cuando se estudia una población sorda no es infrecuente observar una considerable cantidad de familias sin antecedente específico alguno, en los cuales hay un caso aislado de sordera y por consiguiente, no es posible definir clínicamente una herencia determinada, ni mucho menos calcular el riesgo de que el problema se repita en futuros embarazos. Esto es verdaderamente complejo ya que ese caso único, puede ser la expresión de un factor adquirido o bien representar una mutación nueva de una sordera que seguirá heredándose de forma AD en futuras generaciones (31, 32).

A diferencia de lo que ocurre con las hipoacusias sindrómicas, asociar una hipoacusia no sindrómica con un único gen es difícil, ya que requiere de estudios complejos en familias muy especiales. Sin embargo, debido a la alta incidencia de hipoacusias no sindrómicas monogénicas, se ha logrado identificar a muchas familias con varios afectados para este tipo de estudios, con el esfuerzo colaborativo de diferentes centros de investigación.

Durante los últimos años, se ha avanzado muy rápido en el conocimiento de los genes responsables de las hipoacusias no sindrómicas, siendo actualmente más de 60 los que se han podido identificar (17).

Para poder denominar a las hipoacusias no sindrómicas, que presentan mutaciones en el ADN nuclear, los diferentes loci se designan con la sigla DNF, estas tres letras derivan de la palabra Deafness (sordera en inglés), seguido de la letra A (DFNA) cuando el mecanismo de herencia es AD, por la letra B (DFNB) si es AR, la letra X (DFNX) cuando es ligX y por la letra M (DFNM) si se trata de genes modificadores. Por último se coloca un número que guarda relación con el orden cronológico de su descubrimiento.

Cuando la mutación se encuentra en el ADN mitocondrial se coloca MT por Mitocondrial, a continuación si es mutación en ARN Ribosomal se co-

loca RNR (MTRNR) o TS cuando pertenece al ARN de Transferencia (MTTS).

Herencia monogénica (mendeliana) clásica: generalidades

La especie humana es diploide, cada individuo recibe 46 cromosomas (23 pares), una copia de su padre y la otra copia de su madre. Veintidós pares son llamados autosomas y el par restante es el par sexual. Los autosomas se numeran del par 1 al 22 y los cromosomas sexuales se denominan con una letra X y otra Y. Las mujeres tienen el par sexual XX y los varones XY. Los cromosomas autosómicos heredados de cada uno de los progenitores son muy parecidos en su morfología; por esa razón son llamados homólogos y forman parejas compartiendo estructura y patrón de bandas. En cuanto a los genes, también se encuentran dos copias y cada uno ocupa un locus equivalente en cada par de cromosomas. Si el gen que ocupa un locus en un cromosoma es idéntico al que ocupa ese locus en el cromosoma homólogo, el individuo es considerado homocigoto para ese gen; en caso contrario, cuando cada copia del gen es diferente en el mismo locus, se lo llama heterocigoto. Cuando un gen se expresa estando en dosis simple se dice que es dominante; si necesita estar en dosis doble para expresarse se llama recesivo. El término heterocigoto compuesto se usa para describir el caso en el que, en general, existen dos mutaciones diferentes del mismo gen, una heredada de la madre y otra del padre. Cuando un gen tiene su locus en el cromosoma X, su patrón de herencia es característico, se expresa siempre en los varones (poseen solamente un cromosoma X) y muy rara vez en la mujeres, dando siempre una expresión clínica mucho menor. El mecanismo de herencia se llama Ligado a X; la mayor cantidad de patología ligada a X cumple los requisitos del modelo de herencia recesivo ligado a X, tal es el caso de las hipoacusias genéticas.

Los trastornos monogénicos se caracterizan por sus modelos de transmisión en las familias. Para establecer esos modelos el primer paso es obtener información sobre la historia familiar del paciente y resumir los detalles en una genealogía; siempre se debe identificar si existe consanguinidad entre la familia materna y paterna, muy importante en la patología autosómica recesiva.

Cuando uno o más hijos han nacido con una enfermedad genética, a los padres se les determina el riesgo de recurrencia, que permanece constante para cada una de las gestaciones, sin importar cuántos hijos afectados o no hayan nacido ya. Si los padres

todavía no han tenido hijos, pero se sabe que tienen riesgo de tener descendencia con una enfermedad genética, se les puede determinar el riesgo de incidencia. No siempre el mecanismo de herencia es fácil de descubrir, ya que existen factores que complican la interpretación y que deben ser tenidos en cuenta. Además de la heterogeneidad ya descrita, se pueden mencionar: la expresividad variable, la penetrancia, la edad de aparición y el fenómeno de anticipación, entre otros (33, 35).

Hipoacusia no síndrómica autosómica dominante. DFNA

Las características que se mencionan a continuación deben ser tomadas en términos generales, ya que se conocen excepciones. Las DFNA suelen ser postlinguales, excepto DFNA3, DFNA8 y DFNA12, y progresivas, aunque en general se debe esperar una gran variabilidad en la edad de inicio, la severidad, la presencia de compromiso vestibular, y el audiograma que puede presentarse plano (chato) o estar alterado en alta, mediana y baja frecuencia.

Si bien se caracterizan por ser bilaterales y simétricas, en 1939 (36) se describió una sordera unilateral autosómica dominante.

El individuo afectado es heterocigoto, tiene el 50% de probabilidades de transmitir la mutación a su descendencia independientemente del sexo, en la genealogía presenta un patrón de herencia vertical, es decir alguno de sus padres estará igualmente afectado, excepto que el individuo sea el único afectado, en cuyo caso se lo considerará producto de una mutación nueva.

Representan aproximadamente el 18% de las hipoacusias no síndrómicas y hasta la actualidad se han descrito 25 genes, desde el primero en 1992 (15). Varios de estos genes se han encontrado como responsables de ocasionar hipoacusias síndrómicas (17, 37).

En la tabla I se enumeran todos los genes con locus DFNA, de acuerdo a The Hereditary Hearing loss Homepage <http://hereditaryhearingloss.org/> y OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Ambas son las páginas más actualizadas sobre el tema; desde la primera se accede en forma directa a la segunda, donde se encuentra una descripción detallada del gen, la función, la estructura, la localización citogenética, la proteína, la genética molecular, la correlación genotipo-fenotipo, el modelo animal de estudio, las variantes alélicas y la bibliografía, entre otros temas de interés. En caso de ser un gen que

causa también una hipoacusia síndrómica se encontrará información completa correspondiente a los síndromes descritos hasta la fecha. También se puede usar directamente el Nº de OMIM fenotipo.

TABLA I. GENES CONOCIDOS QUE PRODUCEN HIPOACUSIA NO SÍNDRÓMICA DE HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE

LOCUS	GEN	LOCALIZACIÓN	Nº OMIM (FENOTIPO)	LOCUS	GEN	LOCALIZACIÓN	Nº OMIM (FENOTIPO)
DFNA1	DIAPH1	5q31.3	124900	DFNA15	POU4F3	5q32	602459
DFNA2A	KCNQ4	1p34.2	600101	DFNA17	MYH9	22q12.3	603622
DFNA2B	GJB3	1p34.3	612644	DFNA20/26	ACTG1	17q25.3	604717
DFNA3A	GJB2	13q12.11	601544	DFNA22	MYO6	6q14.1	606346
DFNA3B	GJB6*	13q12.11	612643	DFNA28	GRHL2	8q22.3	608641
DFNA4	MYH14	19q13.33	600652	DFNA36	TMC1	9q21.13	606705
DFNA5	DFNA5	7p15.3	600994	DFNA44	CCDC50	3q28	607453
DFNA6/14/38	WFS1	4p16.1	600965	DFNA48	MYO1A	12q13.3	607481
DFNA8/12	TECTA	11q23.3	601543	DFNA50	MIR96	7q32.2	613074
DFNA9	COCH	14q12	601369	DFNA51	TJP2	9q21.11	613558
DFNA10	EYA4*	6q23.2	601316	DFNA64	DIABLO	12q24.31	614152
DFNA11	MYO7A	11q13.5	601317		CRYM	16p12.2	123740
DFNA13	COL11A2	6p21.32	601868				

Hipoacusia no síndrómica autosómica recesiva. DFNB

Este tipo de patología ocasiona, generalmente, una sordera bilateral prelingual, moderada - profunda y estable a lo largo del tiempo, excepto DFNB8/DFNB10, DFNB30, DFNB59, DFNB77 y DFNB79, que pueden ser progresivas aunque con mecanismo de herencia AR (38, 39). El mecanismo de herencia AR es muy raro que produzca hipoacusia no síndrómica postlingual, aunque es clásico que sea la causa de las formas usualmente más severas de compromiso auditivo y casi siempre exclusivamente por afectación coclear (HNS). La amplia gama de funciones que cumplen estos genes DFNB refleja con mayor énfasis la heterogeneidad de los genes envueltos en la audición y la hipoacusia (40).

Un par de años después que se localizara el primer gen DFNA1, en 1994 se descubrió el más importante locus génico relacionado a DFNB; por ser el primero se le asignó el número 1 (DFNB1). Originalmente la localización cromosómica fue en 13q11, se realizó por análisis de ligamiento en dos grandes familias tunecinas que eran consanguíneas y tenían hipoacusia profunda prelingual (41). Con diferentes estudios en muy distintas poblaciones se determinó que aproximadamente el 50% de las hipoacusias no

sindrómicas de herencia AR son causadas por mutaciones en 13q11-q12, es decir en el locus DFNB1A (esta es la nomenclatura más moderna); el gen responsable es GJB2 (42, 46). Una mutación específica de GJB2, la 35delG, representa la más frecuente mutación identificada hasta ahora, en una enfermedad genética (42, 47). La frecuencia de portadores de la 35delG es tan alta como 3,5–4,0% en poblaciones italianas y griegas, lo que implica que la homocigosidad para esta mutación puede afectar a más de 1:2.500 recién nacidos en esas poblaciones (42, 48). La frecuencia de portadores de la mutación 35delG en el sur de Europa y en la región del Mediterráneo es más alta que la frecuencia de portadores para la mutación $\Delta F508$, la más frecuente del gen CFTR causante de la fibrosis quística (45). Se ha calculado que representaría la causa de hipoacusia no síndrómica en 54 a 88% de pacientes italianos, españoles, griegos y austríacos (49). Originalmente se propuso que la alta prevalencia de esta mutación se debía a un hot spot mutacional, pero luego se sugirió que esta mutación deriva de un ancestro común, efecto fundador muy antiguo, de cerca de 500 generaciones desde 10.000 años atrás (50). Hasta la fecha se han detectado más de 100 mutaciones diferentes en el gen GJB2. Para información más detallada se puede consultar la página The Connexin-deafness homepage <http://www.crg.es/deafness> (51).

Los genes AR son responsables de cerca del 80% de los casos de hipoacusia hereditaria no síndrómica de comienzo prelingual. El individuo afectado es por lo general homocigoto, aunque en algunas poblaciones no es infrecuente encontrarnos con pacientes que en un alelo presentan una mutación y en el otro una mutación diferente, siendo en este caso un heterocigoto compuesto (esto está especialmente documentado para los genes GJB2 y GJB6, aunque existen otros casos). El modelo de genealogía es horizontal, es decir los afectados se encuentran en la línea de hermandad y con frecuencia los padres suelen ser consanguíneos. En términos generales el riesgo de recurrencia es de 25% en cada nueva gestación, independientemente del sexo.

En la actualidad hay 40 genes descritos con este mecanismo de herencia, enumerados en la tabla Nº II. Algunos de ellos, como GJB3, GJB6, MYO6, MYO7A, TCM1, TECTA y COL11A2, también pueden producir hipoacusia no síndrómica AD y algunos también pueden estar presentes en hipoacusias no síndrómicas y síndrómicas, como por ejemplo GJB2, GJB3, GJB6, MYO7A, SLC26A4, CDH23,USH1C, PCDH15, COL11A2 y MYO6.

Dicha información puede ser ampliada al consultar en la páginas ya citadas de Hipoacusia Hereditaria17 y en OMIM (52).

TABLA II. GENES CONOCIDOS QUE PRODUCEN HIPOACUSIA NO SINDRÓMICA DE HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

LOCUS	GEN	LOCALIZACIÓN	Nº OMIM (FENOTIPO)	LOCUS	GEN	LOCALIZACIÓN	Nº OMIM (FENOTIPO)
DFNB1A	GJB2	13q12.11	220290	DFNB30	MYO3A	10p12.1	607101
DFNB1B	GJB6	13q12.11	612645	DFNB31	WHRN	9q32	607084
DFNB2	MYO7A	11q13.5	600060	DFNB35	ESRRB	14q24.3	608565
DFNB3	MYO15A	17p11.2	600316	DFNB36	ESPN	1p36.31	609006
DFNB4	SLC26A4	7q22.3	600791	DFNB37	MYO6	6q14.1	607821
DFNB6	TMIE	3p21.31	600971	DFNB39	HGF	7q21.11	608265
DFNB7/11	TCM1	9q21.13	600974	DFNB42	ILDR1	3q13.33	609646
DFNB8/10	TMPRSS3	21q22.3	601072	DFNB49	MARVELD2	5q13.2	610153
DFNB9	OTOF	2p23.3	601071	DFNB53	COL11A2	6p21.32	609706
DFN12	CDH23	10q22.1	601386	DFNB59	PJVK	2q31.2	610220
DFN15/72/95	GIPC3	19p13.3	601869	DFNB61	SLC26A5	7q22.1	613865
DFNB16	STRC	15q15.3	603720	DFNB63	LRTOMT	11q13.4	611451
DFNB18	USH1C	11p15.1	602092	DFNB66/67	LHFPL5	6p21.31	610265
DFNB21	TECTA	11q23.3	603629	DFNB74	MSRB3	12q14.3	613718
DFNB22	OTOA	16p12.2	607039	DFNB77	LOXHD1	18q21.1	613079
DFNB23	PCDH15	10q21.1	609533	DFNB79	TPRN	9q34.3	613307
DFNB24	RDX	11q22.3	611022	DFNB82	GPSM2	1p13.3	613557
DFNB25	GRXCR1	4p13	613285	DFNB84	PTPRQ	12q21.31	613391
DFNB28	TRIOBP	22q13.1	609823	DFNB91	SERPINB6	6p25.2	613453
DFNB29	CLDN14	21q22.13	605608		GJB3	1p34.3	612644

Hipoacusia no síndrómica ligada a X. DFNX

Las hipoacusias ligadas a X son clínica y genéticamente tan heterogéneas como las anteriores. Son poco frecuentes, ya que se describen en cerca del 5% de todas las hipoacusias congénitas (9) y responsables de menos del 2% de todas las hipoacusias neurosensoriales no síndrómicas (14). En otros estudios solamente 1- 5% de las no síndrómicas muestran este tipo de herencia, siendo mucho más frecuentes en las síndrómicas (53). Pueden ser pre o postlinguales, con edad de comienzo variable, desde congénitas hasta de aparición en la infancia. En muchos pacientes suele ser progresiva y afecta severamente todas las frecuencias (54). El primer gen descrito fue POU3F4, identificado en 1995 (55), es el de mayor prevalencia (54, 55). El locus DFNX2 (DFN3), codifica para un factor de transcripción de la familia POU y se asocia a hipoacusia de tipo mixta, con hipoacusia conductiva debida a fijación estapedial e HNS progresiva con disfunción vestibular y gusher perilinfático. Es un gen importante en el desarrollo y funcionamiento del oído interno. Recientes estudios en modelo animal (ratón), sugieren que la deficiencia de Pou3f4 causa defectos no solamente en los fibrocitos óticos sino también en la estría vascular en diferentes etapas del desarrollo, ambos esenciales para la transmisión del sonido

en la cóclea. Por diferentes mecanismos patológicos se puede explicar la naturaleza progresiva de la hipoacusia (56).

Este mecanismo de herencia tiene como característica que los afectados son exclusivamente varones, ya que al poseer un único cromosoma X, tienen una sola copia del gen correspondiente y cuando presente la mutación serán afectados; por el contrario, para que una mujer manifieste la enfermedad deberá poseer dos copias mutadas, una en cada uno de sus cromosomas X (este hecho es muy raro), por lo que lo más frecuente es que las mujeres solamente se comporten como portadoras de la mutación y tengan manifestaciones menores. Nunca se transmite de varón a varón. En la genealogía el modelo es vertical, con gran preponderancia de varones enfermos.

El riesgo de recurrencia es diferente según el sexo. Las mujeres portadoras tienen un 50% de riesgo de tener varones afectados y un 50% de tener mujeres igualmente portadoras. Los varones afectados no tendrán riesgo de afectación con respecto a sus hijos varones, pero todas sus hijas mujeres (100%) serán portadoras.

Nota: Aunque en general se mencione como mecanismo de herencia ligado a X, formalmente se debe reconocer que se trata de un mecanismo recesivo ligado a X, ya que existe otro mecanismo ligado a X que es dominante, pero que no tiene ninguna patología descripta en relación con hipoacusia hereditaria no sindrómica.

Para obtener datos sobre los otros genes involucrados en este mecanismo de herencia se sugiere consultar las dos páginas de Internet ya mencionadas.

Genes modificadores. DFNM

Hace más de noventa años Calvin Bridges (57) describió la existencia de modificadores de eosina, una mutación en el color de los ojos de la mosca *Drosophila Melanogaster* y expresó: "En ausencia de rigurosos tests, nada justifica asumir que los modificadores no estén presentes en cualquier existencia dada". Hoy se sabe que los genes no actúan solos, sino que lo hacen en sintonía con muchos otros, por lo que no resulta sorprendente pensar que los genes modificadores son una fuente común de variación en la población humana (58). Por definición estos genes son capaces de alterar cuantitativa o cualitativamente el fenotipo producido por otro gen. Modulan la penetrancia, la dominancia, la pleiotropía o la expresividad en individuos con rasgos mendelianos y pueden también ejercer influencia en la

severidad, la edad de comienzo y la progresión de la enfermedad (58, 60). Pueden ser clasificados en estimuladores o supresores.

Apenas un par de genes modificadores en relación con la audición han sido identificados en seres humanos en relación con el ratón (modelo animal por excelencia para el estudio de genes que causan hipoacusia en general y para genes modificadores en especial).

Una forma de hipoacusia no sindrómica AR, la DFNB26, fue la primera identificada en una gran familia consanguínea de Paquistán (61). En esa familia siete miembros que eran homocigotos para la mutación, es decir que debían ser hipoacúsicos, tenían la audición preservada. La existencia de un gen no ligado modificador fue una de las hipótesis que pudo resolver esta aparente paradoja. En los siete individuos con audición normal se encontró un gen modificador, al que denominaron DFNMI; es un gen dominante supresor, es decir, capaz de suprimir la información recesiva DFNB26 que las personas portaban. La nueva terminología se usa tanto para genes AD como para AR.

Los genes modificadores pueden ser importantes en la evolución. Se piensa que proveen protección en la compleja cadena de eventos que ocurren en el sistema auditivo. Hay también evidencia de que estos genes modificadores alteran la respuesta a factores de exposición del ambiente (60, 62).

La caracterización de los genes modificadores será una ventaja para avanzar en el conocimiento del modelo biológico y dar una mejor opción de tratamiento a los pacientes hipoacúsicos y sus familias. Ayudarán a definir tratamientos en subgrupos de pacientes o darán mayor rendimiento en nuevos diagnósticos y tratamientos personalizados. El reconocimiento de la importancia de los genes modificadores puede dar mayor fuerza a los avances en el descubrimiento de los genes involucrados y acelerar la proporción de la identificación de genes asociados a la hipoacusia (58, 60, 62).

Para obtener más datos sobre los genes modificadores se sugiere consultar las dos páginas de Internet ya mencionadas.

Hipoacusia no sindrómica mitocondrial

Hasta ahora se ha mencionado patología que tiene que ver con el ADN nuclear; sin embargo, no todo el ARN ni las proteínas sintetizadas en una célula se codifican en ese ADN. Una pequeña pero importante fracción es codificada por genes del genoma mitocondrial. La mitocondria es una organela

intracelular responsable de la generación de energía, del control de la apoptosis y el estrés. Contiene ADN (ADNmt) y la secuencia completa se conoce desde 1981 (63). Se describen 37 genes que codifican 2 tipos de ARN ribosómico, 22 ARN de transferencia y 13 polipéptidos que son subunidades de enzimas de la fosforilación oxidativa. La mayoría de las células contienen al menos 1.000 moléculas de ADNmt distribuidas en cientos de mitocondrias. Si bien el sistema nervioso central, el corazón, el riñón, el ojo y especialmente el oído son los tejidos que tienen mayor número de mitocondrias, es el ovocito maduro el que ocupa el primer lugar, con más de 100.000 copias (64). En el proceso de la fertilización, solamente el óvulo contribuye con las mitocondrias al cigoto, por lo tanto las mutaciones en el genoma mitocondrial serán siempre heredadas por vía materna. La segunda característica singular de la genética del ADNmt es que un individuo puede ser homoplásmico en algunas células y heteroplásmico en otras. La distribución al azar de las mutaciones entre las células previa y posterior a la división celular puede conducir a diferencias en la carga de mutaciones entre las distintas células y los tejidos. La expresión fenotípica dependerá de las proporciones relativas de ADNmt normal y mutado en las células que componen los diversos tejidos y explican la penetrancia reducida, la expresividad variable y la pleiotropía que se observa en la herencia mitocondrial. Es importante tener en cuenta que el genoma nuclear interactúa con el mitocondrial (65) y esta interacción puede variar el fenotipo.

La contribución de la herencia mitocondrial a la hipoacusia heredada varía en distintas poblaciones. Las mutaciones en el ADNmt pueden comprometer otros tejidos además del oído y causar hipoacusias sindrómicas, que no se tratarán por formar parte de otro capítulo de las hipoacusias hereditarias. En el caso que nos ocupa, las no sindrómicas, se sabe que causan anomalías en la cóclea. Puede estar cerca del 1%, en los niños con hipoacusia prelingual y en menos del 5% de las postlinguales en caucásicos (66). Otros autores afirman también el concepto de que la frecuencia en la afectación postlingual tiene mayor prevalencia (67).

La hipoacusia no sindrómica mitocondrial se caracteriza por ser moderada a profunda. Las mutaciones pueden presentarse en MTRNR1 (71%) o en MTTT1 (29%). En MTRNR1 pueden estar asociadas con predisposición a ototoxicidad por aminoglucósidos o hipoacusia sensorineural de comienzo tardío (sin exposición a ototóxicos). Cuando la hipoacusia se asocia a toxicidad por aminoglucósidos suele ser bilateral, severa a profunda, ocurre entre

pocos días a semanas después de la administración de una cantidad cualquiera, aun una simple dosis de un antibiótico aminoglucósido (gentamicina, tobramicina, amikacina, kanamicina, estreptomycin). La mutación más frecuente fue descrita en 1993, en una gran familia árabe-israelí. Es la 1555A>G, ocurre en el gen que codifica la subunidad 12S del ARN ribosomal, en la posición 1555 y es el cambio de una adenina por una guanina (68). Es homoplásmica y tiene el 100% de penetrancia para hipoacusia si el individuo recibe antibióticos ototóxicos; si tiene la mutación pero no recibe nunca el ototóxico, la penetrancia para hipoacusia es de aproximadamente 80% a los 65 años. La mutación es diferente según las distintas etnias: aproximadamente el 17% en estudios europeos y españoles y 5-13% en chinos y en personas provenientes de Asia del este. Hay otras mutaciones descritas para el mismo gen, pero son menos frecuentes (69).

El fenotipo variable se debe relacionar con genes modificadores. Se sabe que son codificados por ADN nuclear pero están envueltos en el procesamiento y la traducción del ARN mitocondrial (70, 71).

Mutaciones en MTTT1 usualmente se asocian a hipoacusia neurosensorial de comienzo en la infancia, moderada a severa y siempre progresiva (67, 69).

Para obtener mayor información se sugiere consultar, además de las dos páginas ya mencionadas a MITOMAP: A human mitochondrial genome database <http://www.mitomap.org>

En la tabla III se han colocado los genes que están involucrados en el mecanismo de herencia Lig X y mitocondrial. Se debe tener en cuenta que en el caso de herencia ligada a X, se sigue el mismo patrón que en las dos tablas anteriores por ser un mecanismo relacionado con el ADN nuclear, existe el locus DFNX y la localización citogenética es siempre en el cromosoma X; en cambio, en el caso de la herencia mitocondrial, se puede acceder a la información ampliada colocando el nombre del gen o el N° de fenotipo de OMIM.

TABLA III. GENES CONOCIDOS QUE PRODUCEN HIPOACUSIA NO SINDRÓMICA DE HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X Y MITOCONDRIAL

LIGADA AL CROMOSOMA X			
LOCUS	GEN	LOCALIZACIÓN	Nº OMIM (FENOTIPO)
DFNX1 (DFN2)	PRPS1	Xq22.3	304500
DFNX2 (DFN3)	POU3F4	Xq21.1	304400
DFNX4 (DFN6)	SMPX	Xq22.13	300066
MITOCONDRIAL			
	MTRNR1		561000
	MTT1		590080

Estrategias de evaluación

El diagnóstico etiológico de las hipoacusias congénitas es un desafío para los pediatras y otorrinolaringólogos (72) y en general para todo el equipo de salud. Si se piensa que es probablemente genética, la situación es muy compleja porque no existe un protocolo estandarizado (73), aunque hay actualmente mayor tendencia a trabajar en interdisciplina. Lo importante es que los miembros del equipo que atiende al paciente definan sus roles para que no exista superposición de pedidos de estudios complementarios y que los mismos sean solicitados siguiendo un algoritmo, lo que acorta sensiblemente los tiempos de diagnóstico. El otorrinolaringólogo, además de trabajar en conjunto con fonoaudiología, deberá mantener una estrecha relación con pediatría, oftalmología, cardiología, neurología, expertos en imágenes, laboratorio, servicio social y genética. Cada uno de los especialistas involucrados brindará información relevante que ayudará a orientar el diagnóstico.

Un correcto diagnóstico, intentando conocer la causa específica de la hipoacusia en un paciente, provee información sobre el pronóstico y fundamentalmente, desde el punto de vista de la genética, asegura un correcto asesoramiento genético. Usualmente se deben cumplir los siguientes requisitos: historia familiar y personal, examen clínico, datos audiológicos, imágenes de aparato auditivo / otros aparatos y sistemas, laboratorio, examen neurológico, oftalmológico, cardiológico y estudios moleculares (53, 73, 82).

- Historia familiar: La genealogía debe incluir como mínimo tres generaciones. Se debe tener gran experiencia en el interrogatorio y un consultorio adecuado, ya que los datos que se investigan son de la esfera privada. No olvidar interrogar sobre consanguinidad cercana o más alejada, paternidades biológicas o adopción intra/extrafamiliar. Etnicidad y país de origen. Establecer si se puede un modelo de herencia. Aunque el probando sea el único afectado, no desestimar la causa genética (mutación nueva o primer afectado de padres portadores o madre portadora). En el caso de otros afectados, se solicitarán documentos médicos probatorios a cada uno de ellos. Prestar siempre mucha atención al inicio y tipo de hipoacusia/compromiso vestibular. Alteración de otro/s órganos o sistemas.

- Historia personal: Datos prenatales para descartar teratógenos ambientales, también perinatales y postnatales, posibilidad de uso de fármacos ototóxicos, meningitis bacterianas. Pautas madura-

tivas. Inicio de la hipoacusia en paciente y/o familiares. Compromiso de otro/s órganos o sistemas.

- Examen físico: Completo y minucioso para diferenciar la hipoacusia pura de la sindrómica. Se debe evaluar características asociadas con hipoacusia sindrómica: hendidura quiste o fístula branquial, hoyuelos o mamelones preauriculares, telecanto, heterocromía de iris, mechón blanco, anomalías pigmentarias, miopía alta, retinosis pigmentaria, bocio, anomalías craneofaciales u otras en el resto del organismo. Es importante que -por lo menos en una primera consulta- el paciente esté acompañado por sus padres para conocer el fenotipo de ambos; en algunos casos es útil la solicitud de fotografías de otros miembros de la familia.

- Estudios audiológicos: Se tendrá en cuenta la edad de inicio, progresión o estabilidad, severidad y frecuencias comprometidas. Los estudios se adaptarán siempre a la edad del paciente. Se solicitará estudio otológico/audiológico a los padres y otros familiares directos o afectados.

- Imágenes: La ecografía renal aporta datos anatómicos importantes. La tomografía computada del hueso temporal y la resonancia nuclear magnética de oído interno detectan malformaciones que pueden ser útiles para guiar el estudio molecular (53), siempre teniendo en cuenta la heterogeneidad propia de la hipoacusia, ya que -por ejemplo- el acueducto vestibular dilatado, clásicamente asociado a mutaciones en el gen SLC26A4 (hipoacusia sindrómica), puede también encontrarse en pacientes con mutaciones en GJB2 (74).

- Laboratorio: Es útil conocer función tiroidea y renal, así como testear citomegalovirus, toxoplasmosis, rubéola, sífilis. Los resultados de la serología serán de mayor utilidad si se realizan en período neonatal, ya que luego su interpretación puede ser confusa por la adquisición postnatal de dichas patologías.

- Neurología, oftalmología, cardiología: Las especialidades aportarán datos de examen físico y estudios complementarios relevantes. No olvidar solicitar información sobre fondo de ojo y electrocardiograma.

Estudios moleculares

Durante los últimos quince años se han realizado los mayores descubrimientos en la detección de los nuevos genes de las sorderas. Estos descubrimientos se trasladaron rápidamente a la clínica, ya que hay consenso en afirmar que los estudios moleculares representan el mejor método para ayudar a re-

resolver la complejidad inherente a la patología, tanto en niños como en adultos (10, 12, 18, 73, 75, 80). Los primeros estudios tomaron en cuenta la búsqueda de mutaciones en el gen GJB2; sin embargo, con el paso del tiempo y de acuerdo a las poblaciones estudiadas, se fueron agregando otros genes tanto nucleares como mitocondriales.

Teniendo en cuenta los avances en la identificación de los genes y el desarrollo de los estudios moleculares aplicados a la clínica en relación con la patología, se demostró la heterogeneidad genética y por consiguiente la gran dificultad para interpretar los resultados de los estudios moleculares. Por ello, la Academia Americana de Pediatría (81), el Colegio Americano de Genética Médica (82) y el Comité Conjunto de Audición Infantil (83), entre otras sociedades científicas, fueron aportando guías de procedimientos para ayudar a organizar el gran impacto que significó la llegada de la biología molecular aplicada al estudio de las hipoacusias.

En los países desarrollados, las HNS no sindrómicas tienen disponibles los estudios moleculares para prácticamente todos los genes descriptos, con unas pocas excepciones, aquellos que están todavía en fase de investigación (un listado siempre actualizado de los laboratorios internacionales que ofrecen los estudios puede consultarse en <http://www.genetests.org>). Sin embargo, el costo del estudio de cada uno, usando técnicas de secuenciación convencionales, es muy alto, por lo que por regla general se estudian teniendo en cuenta la población y la etnia a la que pertenezcan el paciente y su familia (84), así como las mutaciones más frecuentes (85).

En 1996 se comenzó a diseñar una metodología nueva de estudio molecular (86) que unos años después se conocería con el nombre de array (87), hoy comúnmente llamada microarray, microchip o simplemente chip. La ventaja de esta metodología es que se pueden analizar cientos o miles de genes a la vez, en forma rápida, y son fáciles de interpretar. Es ideal para el diagnóstico de hipoacusia, ya que, como hemos dicho, hay muchas mutaciones en múltiples genes a estudiar. El primer trabajo publicado mostraba la posibilidad de individualizar 198 mutaciones en 6 genes nucleares y 2 genes mitocondriales (76). A partir de esa publicación se han sucedido varios grupos de trabajo presentando distintos chips con variantes, según la población a estudiar. La desventaja que tiene esta técnica es que, si bien se estudian muchas mutaciones a la vez, solamente se pondrán de manifiesto aquellas que hayan sido preestablecidas.

En forma reciente y con una tecnología más moderna, se pudo investigar en forma simultánea a los exones de 54 genes que causan hipoacusia genética no sindrómica en una serie de 9 pacientes y se logró identificar el gen responsable en 8 de ellos (88).

Además de las mutaciones, que son mucho más frecuentes, se han descrito deleciones y duplicaciones de gran tamaño que causan hipoacusia no sindrómica y que pueden ser estudiadas por otra metodología llamada MLPA, que brinda información complementaria (89, 91).

Es decir que, actualmente, por diferentes estrategias, se pueden estudiar prácticamente todos los genes que causan hipoacusia hereditaria no sindrómica.

Screening neonatal

Los programas de screening para enfermedades genéticas se extendieron rápidamente por los países desarrollados, comenzando en 1960. Se fueron haciendo los despistajes en forma sistemática, incluyendo de a poco enfermedades metabólicas, hemoglobinopatías, desórdenes endocrinológicos y fibrosis quística, entre otros (92). Unos años más tarde comenzaron los esfuerzos para dirigir la detección temprana, el diagnóstico y el tratamiento en niños con hipoacusia (93). Mientras que los hospitales, en Estados Unidos, comenzaron cerca de 1970, la aceptación difundida de la práctica no se logró hasta finales de 1990, comenzando en 1993 el Instituto Nacional de Salud con el primer consenso para la identificación temprana de los trastornos auditivos en recién nacidos y niños pequeños, que recomendó que todos los recién nacidos debían ser estudiados a poco de nacer (94). Con el paso del tiempo distintas organizaciones fueron ampliando las recomendaciones de acuerdo al avance tecnológico (81, 83). La implementación del screening universal auditivo en los países desarrollados resultó en una temprana identificación de los niños con hipoacusia. Se observó que la mayoría, el 70%, no tenía ninguna otra manifestación, lo que dificultaba el diagnóstico etiológico. Por esa razón se iniciaron los estudios moleculares, que al principio solamente se hacían en GJB2, y frecuentemente conducían a identificar la causa, facilitaban el asesoramiento genético y guiaban el tratamiento del paciente. Sin embargo, dependiendo de la población estudiada, las mutaciones en GJB2 proveían una explicación definitiva solamente en el 50% de los pacientes con hipoacusia genética no sindrómica. Cuando la causa no se identificaba por los estudios en GJB2, se proponía el análisis de otros genes, basados en la historia clí-

nica y familiar, así como también en las mutaciones más frecuentes encontradas en la población a la que el recién nacido pertenecía. Nacieron así los chips para screening neonatal (76).

Diagnóstico prenatal y preimplantacional

El diagnóstico prenatal comenzó una nueva etapa a partir de 1966, cuando por primera vez se pudieron estudiar los cromosomas fetales, por medio de células cultivadas obtenidas del líquido amniótico (95). Años más tarde, con el advenimiento de las técnicas de biología molecular, se pudo conocer no solamente el cariotipo, sino también el genotipo del embrión/feto, a través de la búsqueda de mutaciones en los genes. Los usos apropiados de estas tecnologías en el estudio prenatal y preimplantacional son un tópico continuo de discurso para la bioética (96). Desde 2000 en adelante, varios investigadores comenzaron a explorar las posibilidades del diagnóstico prenatal en hipoacusia. La técnica es la misma que para el estudio molecular de cualquier otra enfermedad. Se analiza el ADN extraído de células obtenidas por amniocentesis, usualmente realizada entre las 15 y las 18 semanas de gestación, aunque también se puede obtener material de vellosidades coriales, a las 12 semanas de gestación. Como era de esperar, el primer análisis genético que se ofreció a las parejas que esperaban un hijo fue para el gen GJB2 (97, 99). A medida que se fueron realizando los estudios genéticos para los adultos, jóvenes, niños y recién nacidos, comenzaron a adaptarse para los individuos no nacidos (100).

El diagnóstico genético preimplantacional se desarrolló para ofrecer una alternativa a las parejas contrarias al aborto y que tuviesen un riesgo elevado para un trastorno genético o una anomalía cromosómica en su descendencia (101). Si bien no es una práctica frecuente, hay en los países desarrollados algunos centros especializados que las ofrecen en relación con la hipoacusia (102, 103). Hay una guía detallada, de acceso libre, de los genes que se pueden estudiar y los laboratorios que ofrecen diagnóstico prenatal y preimplantacional. Consultar en <http://www.genetests.org>

Estos avances en biología molecular y sus aplicaciones clínicas en relación a la hipoacusia traen consecuencias a nivel del individuo y la sociedad. En paralelo con el conocimiento de los genes, deben surgir estudios para conocer el impacto legal, ético y psicosocial de las aplicaciones de esos avances en los no nacidos, así como la influencia en el comportamiento del individuo/familia con la hipoacusia. Estas observaciones ayudarán a que las nuevas tec-

nologías se introduzcan en la práctica clínica de una manera responsable (104).

En los últimos años algunas investigaciones han comenzado a documentar el interés de los padres de niños oyentes/hipoacúsicos, en conocer información sobre los análisis genéticos (105, 106). Se ha intentado identificar las expectativas de los padres para poder establecer estrategias para disminuir la frustración y el desagrado cuando los resultados no ayudan a clarificar el diagnóstico (107, 108). En los primeros estudios realizados en comunidades sordas, se documentaron actitudes negativas hacia los análisis genéticos (109). En publicaciones más recientes, las actitudes son variables, se nota un mayor interés por enterarse sobre las causas de la patología. Estos cambios sugieren la importancia de brindar un asesoramiento genético sensible a la cultura de esas comunidades (110, 112).

El Colegio Americano de Genética Médica hizo una declaración con respecto a estas prácticas, referente al potencial daño de los estudios moleculares sin el apropiado asesoramiento genético. Dicho asesoramiento se deberá recibir antes del estudio y después del mismo, ya que los genetistas son los indicados para brindar información sobre el real alcance de cada una de las prácticas ofrecidas (113).

Es claro que en el uso de los estudios moleculares se deben maximizar los beneficios y disminuir el daño potencial. Las nuevas prestaciones que se desarrollan para el diagnóstico prenatal y preimplantacional de los trastornos de la comunicación continúan generando controversia (104, 114).

Nuestra realidad

En nuestro país la realidad es muy distinta, sin embargo diferentes investigadores están trabajando desde hace varios años. Los primeros estudios empezaron con la búsqueda de mutaciones en DFNB1 (GJB2 y GJB6), en DFNB9 (OTOF) aportando una nueva mutación a la literatura mundial y en ADN mitocondrial estudiando la mutación 1555A>G (115, 116). Paralelamente otros investigadores corroboraron que la mutación 35delG en GJB2 era la más frecuente en nuestro país; además también encontraron nuevas mutaciones en GJB2 en nuestra población (117, 120).

Con respecto al screening auditivo neonatal para detección temprana de la hipoacusia, es difícil ponerlo en práctica, porque nuestro país es muy grande y con diferente distribución de recursos; sin embargo el Programa de Screening Neonatal Ampliado pesquisa enfermedades inaparentes de la in-

fancia a través de la recolección de gota de sangre seca. Este programa está muy bien implementado en prácticamente todo el país, por lo que sería apropiado evaluar la conveniencia de incluir los análisis genéticos para los genes GJB2/GJB6 en la misma tarjeta; en cuanto a incorporar la mutación A1555G, es controvertido porque su prevalencia en nuestra población es baja (121).

Avances en la secuenciación del ADN y una rápida disminución de los costos de la misma hacen pensar en la posibilidad de que los análisis genéticos puedan identificar la etiología, en la mayoría de los casos de hipoacusia genética. Sin embargo, hasta que los análisis genéticos de hipoacusia sean exhaustivamente realizados, estén clínicamente disponibles y sean efectivamente rentables, una meticulosa evaluación fenotípica y audiológica, una cuidadosa documentación de factores de riesgo, exposición a infecciones y la historia personal y familiar continuarán siendo un importante esfuerzo dirigido hacia el diagnóstico etiológico (122).

Con respecto a diagnóstico prenatal y preimplantacional en nuestro país, no se encontró bibliografía.

Próximos avances

El oído interno es un exquisito órgano sensorial que requiere gran número de genes y de elementos regulatorios para ejercer sus propias funciones. Conocer la identidad de los genes que causan sordera es el primer paso en una larga distancia que se ha comenzado a recorrer para comprender los complejos procesos biológicos del sistema auditivo y vestibular. Los estudios deben estar conducidos primero a delinear las funciones de los genes y las proteínas que ellos codifican como parte de una cadena de complejos regulatorios. A largo plazo la comprensión generalizada de los estudios biológicos podrá establecer una base concreta para tener acceso al tratamiento de la hipoacusia y mejor, a prevenirla antes de que comience (123).

La identificación de todos los genes involucrados en la hipoacusia hereditaria ayudará al entendimiento de los mecanismos básicos subyacentes en la audición normal, en el diagnóstico etiológico de la patología y en la terapia correspondiente.

Bibliografía

- 1.- Bitner-Glindzic M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. *Br Med Bull.* 2002;63:73-94.
- 2.- Kochlar A, Hildebrand MS, Smith RJ. Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genet Med.* 2007;9(7):393-408.
- 3.- Gualandí F, Ravani A, Berto A, Sensi A, TrabANELLI C, Falciano F, et al. Exploring the clinical and epidemiological complexity of GJB2-linked deafness. *Am J Med Genet.* 2002;112(1):38-45.
- 4.- Ross SA, Novak Z, Kumbala RA, Zhang K, Fowler KB, Boppana S. GJB2 and GJB6 mutations in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Res.* 2007;61(6):687-91.
- 5.- Goldstein, MA. *Problems of the deaf. The Laryngoscope Press, St.Louis, MO.*1933;43(6): 519.
- 6.- Stephens, SDG. Genetic hearing loss: A historical overview. *Adv Audiol.* 1985;3:3-17.
- 7.-Cranefield PF, Federn W. Paulus Zacchias on mental deficiency and on deafness. *Bull NY Acad Med.* 1970;46(1):3-21.
- 8.- Froggatt P. Sir William Wilde and the 1851 census of Ireland. *Med Hist.* 1965;9(4):302-27.
- 9.- Reardon W. Sex linked deafness: Wilde revisited. *J Med Genet.* 1990;27(6):376-9.
- 10.-Reardon W. Genetic deafness. *J Med Genet.* 1992;29(8):521-6.
- 11.-Corwin JT. Identifying the genes of hearing, deafness, and dysequilibrium. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998;95(21):12080-2.
- 12.- Keats BJ, Berlin C. Genomics and hearing impairment. *Genome Res.* 1999;9(1):7-16.
- 13.- Konigsmark BW. Hereditary deafness in man. *N Engl J Med.* 1969;281(15):713-20, 774-8, 827-32.
- 14.- Cohen MM, Gorlin RJ. Epidemiology, etiology, and genetic patterns. In *Hereditary hearing loss and its syndromes*, Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM, eds. Oxford: Oxford University Press. 1995:9-21.
- 15.- Leon PE, Raventos H, Lynch E, Morrow J, King MC. The gene for an inherited form of deafness maps to chromosome 5q31. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89(11):5181-4.
- 16.- Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench JN, Liang G, Parry RF, et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997;387:80-3.
- 17.- Van Camp G, Smith RJH. The Hereditary Hearing loss Homepage [consultado 28/10/2011]. Disponible en: <http://hereditaryhearingloss.org/>
- 18.- Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening - a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2151-64.
- 19.- Davis AC. The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int J Epidemiol.* 1989;18(4):911-7.
- 20.- Parmet S, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Adult hearing loss. *JAMA* 2007;298(1):130.
- 21.- Nance WE. The genetics of deafness. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003;9(2):109-19.
- 22.- Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ. *Hereditary hearing loss and its syndromes.* New York: Oxford University Press. 2004.
- 23.- Cremers CW, Marres HA, vanRijn PM. Nonsyndromal profound genetic deafness in childhood. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;630:191-6.
- 24.- Rose SP, Conneally PM, Nance WE. Genetic analysis of childhood deafness. In: Bess FH, editor. *Childhood Deafness.* New York: Grune & Stratton. 1997:19-35.
- 25.- Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet.* 1993;46:486-91.
- 26.- Davis A, Parvoing A. Towards appropriate epidemiology data on childhood hearing disability: A comparative european study of birth-cohorts 1982-1988. *J Audiol Med.* 1994;3:35-47.
- 27.- Smith R. Mutation screening for deafness: more than simply another diagnostic test. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(8):941-2.
- 28.- Angeli SI, Yan D, Telischi F, Balkany TJ, Ouyang XM, Du LL, et al. Etiologic diagnosis of sensorineural hearing loss in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(6):890-5.

- 29.- Morton CC. Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Hum Mol Genet.* 2002;11(10):1229-40.
- 30.- Friedman TB, Griffith AJ. Human nonsyndromic sensorineural deafness. *Ann Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4:341-402.
- 31.- Schein JD. Childhood hearing loss: Epidemiology and implications. Genetic and environmental hearing loss: *Sindromyc and Non sindromyc.* Birth Defects Orig Art Ser. 1980;16(7):3-7.
- 32.- Nance WE. The genetic analysis of profound prelingual deafness. Morphogenesis and malformations of the ear. *Birth Defects Orig Art Ser.* 1980;16(4):263-9.
- 33.- Solari AJ. Patrones de herencia humana. *Genética humana: fundamentos y aplicaciones en Medicina.* 3ª ed. Buenos Aires: Edit. Médica Panamericana. 2004:173-99.
- 34.- Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Herencia autosómica dominante y herencia recesiva. Herencia ligada al sexo y mitocondrial. *Genética Médica.* 2ª ed. Madrid. Harcourt. SA. 2000:58-102.
- 35.- Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF. Modelos de herencia monogénica. *Genética en Medicina.* 5ª ed. Barcelona. Masson 2004:53-82.
- 36.- Smith AB. Unilateral hereditary hearing loss. *Lancet* 1939;2:1172-83.
- 37.- Petersen MB. Non-syndromic autosomal-dominant deafness. *Clin Genet.* 2002;62(1):1-13.
- 38.- Li Y, Pohl E, Boulouiz R, Schraders M, Nürnberg G, Charif M, et al. Mutations in TPRN cause a progressive form of autosomal-recessive nonsyndromic hearing loss. *Am J Hum Genet.* 2010;86(3):479-84.
- 39.- Grillet N, Schwander M, Hildebrand MS, Sczaniecka A, Kolatkar A, Velasco J, et al. Mutations in LOXHD1, an evolutionarily conserved stereociliary protein, disrupt hair cell function in mice and cause progressive hearing loss in humans. *Am J Hum Genet.* 2009;85(3):328-37.
- 40.- Petersen MB, Willems PJ. Non-syndromic autosomal-recessive deafness. *Clin Genet.* 2006;69(3):371-92.
- 41.- Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, Levilliers J, Weisenbach J, Belkahia A, Petit C. A Non-syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13 q. *Nat Genet.* 1994;6(1):24-8.
- 42.- Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998;351:394-8.
- 43.- Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N et al. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet.* 1997;6(9):1605-9.
- 44.- Kelsell DP, Di WL, Houseman MJ. Connexin mutations in skin disease and hearing loss. *Am J Hum Genet.* 2001;68(3):559-68.
- 45.- Lucotte G, Mercier G. Meta-analysis of GJB2 mutation 35delG frequencies in Europe. *Genet Test.* 2001;5(2):149-52.
- 46.- Kenneson A, Van Naarden Braun K, Boyle C. GJB2 (connexin 26) variants and nonsyndromic sensorineural hearing loss: a HuGE review. *Genet Med.* 2002;4(4):258-74.
- 47.- Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in connexin 26 gene. *Hum Mol Genet.* 1997;6(12):2173-7.
- 48.- Antoniadis T, Rabionet R, Kroupis C, Aperis GA, Economides J, Petmezakis J, et al. High prevalence in the Greek population of the 35delG mutation in the connexin 26 gene causing prelingual deafness. *Clin Genet.* 1999;55(5):381-2.
- 49.- Gasparini P, Rabionet R, Barbutani G, Melchionda S, Petersen M, Brøndum-Nielsen K, et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European population. *Genetic Analysis Consortium GJB2 35delG.* *Eur J Hum Genet.* 2000;8(1):19-23.
- 50.- Van Laer L, Coucke P, Mueller RF, Caethoven G, Flothmann K, Prasad SD, et al. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. *J Med Genet.* 2001;38(8):515-8.
- 51.- Ballana E, Ventayol M, Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. The Connexins-deafness homepage. World Wide Web URL:<http://www.crg.es/deafness>
- 52.- McKusick VA et al. Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, EEUU. URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- 53.- Smith RJH, Hildebrand MS, Van Camp G. Deafness and hereditary hearing loss overview. *GeneReviews.* 2010.
- 54.- Petersen MB, Wang Q, Willems PJ. Sex-linked deafness. *Clin Genet.* 2008;73(1):14-23.
- 55.- de Kok YJ, van der Maarel SM, Bitner-Glindzicz M, Huber I, Mónaco AP, Malcolm S, et al. Association between X-linked mixed deafness and mutations in the POU domain gene POU3F4. *Science* 1995;267:685-8.
- 56.- Song MH, Choi SY, Wu L, Oh SK, Lee HK, Lee DJ, et al. Pou3f4 deficiency causes defects in otic fibrocytes and stria vascularis by different mechanisms. *Biochem Biophys Res Comm.* 2011;404(1):528-33.
- 57.- Bridges CB. Specific modifiers of eosin eye color in *Drosophila melanogaster*. *J Exp Zool* 1919;28:337-84.
- 58.- Yan D, Liu XZ. Modifiers of Hearing Impairment in Humans and Mice. *Curr Genomics.* 2010;11(4):269-78.
- 59.- Nadeau JH. Modifier genes in mice and humans. *Nat Rev Genet.* 2001;2(3):165-74.
- 60.- Friedman T, Battey J, Kachar B, Riazuddin S, Noben-Trauth K, Griffith A, et al. Modifier genes of hereditary hearing loss. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10(4):487-93.
- 61.- Riazuddin S, Castelein CM, Ahmed ZM, Lalwani AK, Mastroianni MA, Naz S, et al. Dominant modifier DNFM1 suppresses recessive deafness DFNB26. *Nat Genet.* 2000;26(4):431-4.
- 62.- McHugh RK, Friedman RA. Genetics of Hearing Loss: Allelism and Modifier Genes Produce a Phenotypic Continuum. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006;288(4):370-81.
- 63.- Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin S et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457-65.
- 64.- Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF. Las bases molecular y bioquímica de las enfermedades genéticas. *Genética en Medicina.* 5ª ed. Barcelona. Masson 2004:255-60.
- 65.- Bykhovskaya Y, Estivill X, Taylor K, Hang T, Hamon M, Casano RA, et al. Candidate locus for a Nuclear Modifier Gene for Maternally Inherited Deafness. *Am J Hum Genet.* 2000; 66(6):1905-10.
- 66.- Kokotas H, Petersen MB, Willems PJ. Mitochondrial deafness. *Clin Genet.* 2007; 71(5):379-91.
- 67.- Hutchin TP, Thompson KR, Parker M, Newton V, Bitner-Glindzic M, Mueller RF. Prevalence of mitochondrial DNA mutations in childhood/congenital onset non-syndromal sensorineural hearing impairment. *J Med Genet.* 2001;38(4):229-31.
- 68.- Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet.* 1993;4(3):289-94.
- 69.- Pandya A. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial. *GeneReviews.* 2011.
- 70.- Bykhovskaya Y, Mengesha E, Wang D, Yang H, Estivill X, Shohat M, et al. Human mitochondrial transcription factor B1 as a modifier gene for hearing loss associated with the mitochondrial A1555G mutation. *Mol Genet Metab.* 2004;82(1):27-32.

- 71.- Hilgert N, Smiht RJH, Van Camp G. Function and expression pattern of nonsyndromic deafness genes. *Curr Mol Med.* 2009;9(5):546-64.
- 72.- Erbe CB, Harris KC, Runge-Samuels LC, Flanary VA, Wackym PA. Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2004;114(4):607-11.
- 73.- Lin JW, Chowdhury N, Mody A, Tonini R, Emery C, Haymond J, et al. Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol* 2011;32(2):259-64.
- 74.- Lee KH, Larson DA, Shott G, Rasmussen B, Cohen AP, Benton C, et al. Audiologic and temporal bone imaging findings in patients with sensorineural hearing loss and GJB2 mutations. *Laryngoscope* 2009;119(3):554-8.
- 75.- Schrijver I. Hereditary non-syndromic sensorineural hearing loss: transforming silence to sound. *J Mol Diagn.* 2004;6(4):275-84.
- 76.- Gardner P, Oitmaa E, Messner A, Hoefsloot L, Metspalu A, Schrijver I. Simultaneous Multigene Mutation Detection in Patients With Sensorineural Hearing Loss Through a Novel Diagnostic Microarray: A New Approach for Newborn Screening Follow-up. *Pediatrics* 2006;118(3):985-94.
- 77.- Yaeger D, McCallum J, Lewis K, Soslow L, Shah U, Potic W, et al. Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. *Am J Med Genet.* 2006;140(8):827-36.
- 78.- Matsunaga T. Value of Genetic Testing in the Otological Approach for Sensorineural Hearing loss. *Keio J Med.* 2009;58(4):216-22.
- 79.- Nicoloni KdeA, da Silva-Costa SM, Pomilio MCA, Pereira T, Lopes Kde C, de Moraes VC, et al. Newborn hearing screening and genetic testing in 8974 Brazilian neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(8):926-9.
- 80.- Schimmenti LA, Palmer CGS. *Molecular Diagnostic Evaluation of Deaf and Hard-of-Hearing Individuals. Molecular Diagnostic: Techniques and Applications for the Clinical Laboratory.* 1st ed. Academic Press. Inc. 2010:461-71.
- 81.- Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel D, Ziring P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing 1998-1999. Pediatrics* 1999;103(2):527-30.
- 82.- ACMG. Genetics evaluation guidelines for the etiologic diagnosis of congenital hearing loss. Genetic evaluation of congenital hearing loss expert panel. *ACMG Statement. Genet Med.* 2002;4(3):162-171.
- 83.- American Academy of Pediatrics, Joint Committee of Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007;120(4):898-921.
- 84.- Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics?. *Mutat Res.* 2009;681:189-96.
- 85.- Chan DK, Schrijver I, Chang KW. Diagnostic yield in the workup of congenital sensorineural hearing loss is dependent on patient ethnicity. *Otol Neurotol.* 2011;32(1):81-7.
- 86.- Shumaker JM, Metspalu A, Caskey CT. Mutation detection by solid phase primer extension. *Hum Mutat.* 1996;7(4):346-54.
- 87.- Kurg A, Tonisson N, Georgiou I, Shumaker J, Tollett J, Metspalu A. Arrayed primer extension solid-phase four-color DNA resequencing and mutation detection technology. *Genet Test.* 2000;4:1-7.
- 88.- Shearer AE, DeLuca AP, Hildebrand MS, Taylor KR, Gurolo J 2nd, Scherer S, et al. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(49):21104-9.
- 89.- del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, del Castillo FJ, Alvarez A, Tellería D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med.* 2002; 346(4):243-9.
- 90.- Batissoco AC, Albreu-Silva RS, Braga MCC, Lezirovitz K, Della-Rosa V, Alfredo Tjr, et al. Prevalence of GJB2 (Connexin-26) and GJB6 (Connexin-30) Mutation in Cohort of 300 Brazilian Hearing-Impaired Individuals: Implications for Diagnostic and Genetic Counseling. *Ear Hear.* 2009;30(1):1-7.
- 91.- Walsh T, Pierce SB, Lenz DR, Brownstein Z, Dagan-Roxenfeld O, Shahin H, et al. Genomic duplication and overexpression of TJP2/ZO-2 leads to altered expression of apoptosis genes in progressive nonsyndromic hearing loss DFNA51. *Am J Hum Genet.* 2010;87(1):101-9.
- 92.- Serving the family from birth to the medical home. A report from the Newborn Screening Task Force convened in Washington DC May, 10-11, 1999. *Pediatrics* 2000;106:383-427.
- 93.- Downs MP, Sterritt GM. Identification audiometry for neonates: a preliminary report. *J Audiol Res* 1964;4:69-80.
- 94.- Early identification of hearing impairment in infants and young children. *NIH Consens Statement.* 1993;11(1):1-24.
- 95.- Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 1966;1:383-5.
- 96.- Arnos KS. The implications of genetic testing for deafness. *Ear Hear.* 2003;24(4):324-31.
- 97.- Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. Molecular genetics of hearing impairment due to mutation in gap junction genes encoding beta connexins. *Hum Mutat.* 2000;16(3):190-202.
- 98.- Antoniadi T, Pampanos A, Petersen MB. Prenatal diagnosis of prelingual deafness: carrier testing and prenatal diagnosis of the common GJB2 35delG mutation. *Prenat Diagn.* 2001;21(1):10-3.
- 99.- Santoro ML, Mobili L, Mesoraca A, Giorlandino C. First report of prenatal diagnosis of genetics congenital deafness in a routine prenatal genetic test. *Prenat Diagn.* 2003;23(13):1083-85.
- 100.- Li J, Cheng J, Lu Y, Lu Y, Chen A, Sun Y, et al. Identification of a novel mutation in POU3F4 for prenatal diagnosis in a Chinese family with X-linked nonsyndromic hearing loss. *J Genet Genomics.* 2010;37(12):787-93.
- 101.- Bick DP, Lau EC. Preimplantation genetic diagnosis. *Pediatr Clin North Am.* 2006;53:559-77.
- 102.- Harper JC, de Die-Smulders C, Goossens V, Harton G, Moutou C, Repping S, et al. ESHRE PGD consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2005. *Hum Reprod.* 2008;23:741-55.
- 103.- Altarescu G, Eldar-Geva T, Brooks B, Zylber-Haran E, Varshaver I, Margalioth EJ, et al. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for nonsyndromic deafness by polar body and blastomere biopsy. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(7):391-7.
- 104.- Arnos K. Ethical and social implications of genetic testing for communications disorders. *J Commun Disorders.* 2008;41(5):444-57.
- 105.- Stern SJ, Arnos KS, Murrelle L, Welch KO, Nance WE, Pandya A. Attitudes of deaf and hard of hearing subjects towards genetic testing and prenatal diagnosis of hearing loss. *J Med Genet.* 2002;39(6):449-53.
- 106.- Steimberg AG, Kaimal G, Bain L, Krantz I, Li Y. Parental narratives on genetic testing for children with hearing loss: a qualitative inquiry. *Am J Med Genet.* 2007;143A(14):1533-45.

- 107.- Li Y, Steinberg AG, Bain L, Yaeger D, Bieler A, Ewing R, et al. Assessing parental attitudes towards genetic testing for childhood hearing loss: before and after genetic consultation. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(14):1546-53.
- 108.- Palmer CG, Martínez A, Fox M, Zhou J, Shapiro N, Sinner Y, et al. A Prospective, Longitudinal Study of the Impact of GJB2/GJB6 Genetic Testing on the Beliefs and Attitudes of Parents of Deaf and Hard-of-Hearing Infants. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(6):1169-82.
- 109.- Burton SK, Withrow K, Arnos KS, Kalfoglou AL, Pandya A. A focus group study of consumer attitudes toward genetic testing and newborn screening for deafness. *Genet Med*. 2006;8(12):779-83.
- 110.- Martínez A, Linden J, Schimmenti LA, Palmer CG. Attitudes of the broader hearing, deaf, and hard-of-hearing community toward genetic testing for deafness. *Genet Med*. 2003;5(2):106-12.
- 111.- Taneja PR, Pandya A, Foley DI, Nicely LV, Arnos KS. Attitudes of deaf individuals towards genetic testing. *Am J Med Genet A*. 2004;130A(1):17-21.
- 112.- Boudreault P, Baldwin EE, Fox M, Dutton L, Tullis L, Linden J, et al. Deaf adults' reason for genetic testing depend on cultural affiliation: results from a prospective, longitudinal genetic counseling and testing study. *J Deaf Stud Deaf Educ*. 2010;15(3):209-27.
- 113.- American College of Medicine Genetics Board of Directors. ACMG statement on direct-to-consumer genetic testing. *Genet Med*. 2004;6(1):60.
- 114.- Häyry M. There is a difference between selecting a deaf embryo and deafening a hearing child. *J Med Ethics*. 2004;30(5):510-2.
- 115.- Reynoso RA, Hendl S, Barteik ME, Curet CA, Nicemboin L, Moreno Barral J, et al. Genetic study of hearing loss in families from Argentina. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2004;61(1):13-9.
- 116.- Rodríguez-Ballesteros M, Reynoso R, Olarte M, Villamar M, Morea C, Santarelli R, et al. A Multicenter Study on the Prevalence and Spectrum of Mutations in the Otoferlin Gene (OTOF) in Subjects With Nonsyndromic Hearing Impairment and Auditory Neuropathy. *Hum Mutat*. 2008;29(6):823-31.
- 117.- Gravina LP, Prieto ME, Garrido J, Foncuberta ME, Martín H, Barreiro C, et al. Mutaciones en las conexinas 26 y 30 en niños con sordera no sindrómica. *Medicina* 2004;64:313.
- 118.- Gravina LP, Foncuberta ME, Prieto ME, Garrido J, Barreiro C, Chertkoff L. Prevalence of DFNB1 mutations in Argentinean children with non-syndromic deafness. Report of a novel mutation in GJB2. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(3):250-4.
- 119.- Dalamón V, Bèhéran A, Diamante F, Pallares N, Diamante V, Elgoyhen AB. Prevalence of GJB2 mutations and the del(GJB6-D13S1830) in Argentinean non-syndromic deaf patients. *Hear Res*. 2005;207(1-2):43-9.
- 120.- Dalamón V, Lotersztejn V, Bèhéran A, Lipovsek M, Diamante F, Pallares N, et al. GJB2 and GJB6 genes: molecular study and identification of novel GJB2 mutations in the hearing-impaired Argentinean population. *Audiol Neurootol*. 2010;15(3):194-202.
- 121.- Gravina LP, Foncuberta ME, Estrada RC, Barreiro C, Chertkoff L. Carrier frequency of the 35delG and A1555G deafness mutations in the Argentinean population. Impact on the newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(4):639-43.
- 122.- Alford RL. Nonsyndromic hereditary hearing loss. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011;70:37-42.
- 123.- Dror AA, Avraham KB. Hearing Loss: Mechanisms Revealed by Genetics and Cell Biology. *Annu Rev Genet*. 2009;43:411-37.

Glosario

- ADN (nuclear):** Ácido desoxirribonucleico. Molécula que codifica los genes responsables de la estructura y la función de los organismos vivos y permite la transmisión de información genética de generación en generación. Es lineal, de doble cadena y se localiza en el núcleo de la célula.
- ADN mitocondrial (ADNmt):** Molécula responsable de codificar productos químicos para proporcionar energía a las células. Es de tipo circular y se localiza en las mitocondrias.
- Alelo:** Una de las alternativas de un gen que ocupa un locus determinado. Puede ser normal (silvestre) o mutado.
- Anticipación:** Fenómeno observado en algunas enfermedades genéticas, por el cual la edad de aparición es cada vez más temprana y la severidad de los síntomas aumenta en generaciones sucesivas.
- ARN:** Ácido ribonucleico. Ácido nucleico formado según un molde de ADN de cadena simple. Existen tres tipos básicos: mensajero (ARNm), de transferencia (ARNt) y ribosómico (ARNr).
- Asesoramiento genético:** Proceso de comunicación para la transmisión de información y asistencia que se brinda a individuos afectados o miembros de una familia que tienen una enfermedad genética o riesgo de tenerla. La información incluye aspectos como las consecuencias del trastorno, las probabilidades de desarrollarlo o de transmitirlo y las formas de prevenirlo o paliarlo.
- Autosoma:** cualquiera de los 22 cromosomas que no sea sexual.
- Autosómico dominante:** Gen de uno de los cromosomas no sexuales que se manifiesta en estado heterocigoto.
- Autosómico recesivo:** Gen localizado en uno de los cromosomas no sexuales que se manifiesta en estado homocigoto.
- Bioética:** Estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y de la salud, analizados a la luz de los valores y principios morales. La bioética, entonces, deberá ser una ética racional que a partir de la descripción del dato científico, biológico y médico, analice racionalmente la licitud de la intervención humana sobre el hombre.
- Cariotipo:** Constitución cromosómica de un individuo.
- Célula:** Unidad morfológica y funcional de todo ser vivo. Contiene ADN en su núcleo, llamado nuclear, de tipo lineal y en el citoplasma múltiples organelas entre ellas las mitocondrias que poseen ADNmt, de tipo circular.
- Chip de ADN (DNA microarray):** Tecnología que permite realizar análisis de genes en simultáneo. Superficie sólida a la cual se une una colección de fragmentos de ADN. Se usa para analizar la expresión diferencial de genes, monitorizándose los niveles de miles de ellos a la vez. Con la técnica de los microarrays de DNA es posible analizar en un único chip de DNA todo el genoma.
- Congénito:** Presente en el momento del nacimiento, no necesariamente genético.
- Consanguinidad:** Emparejamiento entre individuos de la misma familia.
- Cromosoma:** Cada una de las estructuras en forma de hebra contenida en el núcleo celular portadora de las moléculas de ADN que contienen los genes.
- Cromosoma sexual:** Cromosomas X e Y en el ser humano.
- Deleción génica:** Pérdida de una secuencia de ADN de un cromosoma.
- Diagnóstico prenatal:** Conjunto de técnicas disponibles para el estudio del embrión / feto antes de su nacimiento.
- Diagnóstico preimplantacional:** Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) utiliza las técnicas moleculares o citogenéticas durante la fecundación in vitro. Es el estudio de alteraciones genéticas y / o cromosómicas en el embrión para seleccionar aquellos sin una determinada condición genética antes de su transferencia al útero materno.
- Diploide:** Organismo que posee dos conjuntos cromosómicos, uno de cada progenitor.
- Dominancia:** Expresión exclusiva de uno de los dos alelos de un gen en el fenotipo.

- Dominante:** Rasgo que se expresa fenotípicamente en heterocigotos.
- Duplicación génica:** Repetición en tándem de una secuencia génica.
- Efecto fundador:** Frecuencia elevada de una mutación en una población, debido a que esa población derivó de un pequeño número de pobladores uno de los cuales (fundador) era portador de la mutación.
- Empírico (riesgo empírico):** Riesgo de ocurrencia o recurrencia que se calcula directamente a partir de los datos epidemiológicos de una enfermedad hereditaria y no por el conocimiento del mecanismo que la causa. Véase Riesgo de Recurrencia.
- Ética:** Rama de la filosofía que abarca el estudio de la moral, la virtud, el deber, la felicidad y el buen vivir. Realidad y saber que se relaciona con el comportamiento responsable donde entra en juego el concepto del bien o del mal del hombre. Ciencia del comportamiento moral. Nace a partir de nuestros valores, que nos dictan si algo está bien o mal (correcto o incorrecto) en un acto humano. Mayor relevancia adquiere cuando el acto afecta a un tercero.
- Exón:** Segmento de ADN de un gen que es capaz de codificar (producir) aminoácidos para dar lugar a una proteína. Compárese con intrón.
- Expresividad:** Intensidad con la cual se expresa un defecto genético. Si la expresión es variable, el rasgo puede variar de leve a grave, pero nunca deja de expresarse en los individuos que tienen el genotipo correspondiente. Compárese con penetrancia.
- Fenotipo:** Características bioquímicas, fisiológicas y morfológicas observadas en un individuo, determinadas por su genotipo y el ambiente en el que se expresa. En sentido limitado: anomalía resultante de un gen mutado.
- Gen:** Unidad hereditaria. Secuencia de ADN que se requiere para producir un producto final, generalmente una proteína.
- Gen modificador:** Gen que altera la expresión de un gen en otro locus.
- Genealogía:** Representación gráfica de los miembros de la familia, su relación con el probando o caso índice y su estado con respecto a una determinada condición hereditaria.
- Genética:** Ciencia que estudia los fenómenos de la herencia y la variación.
- Genoma:** Secuencia completa de ADN que contiene toda la información genética de un gameto, un individuo, una población o una especie.
- Genotipo:** Totalidad de la información genética que posee un individuo en particular, en forma de ADN. Más específicamente se refiere a los alelos presentes en un determinado locus.
- Herencia:** Transmisión de los caracteres de los seres vivos a sus descendientes mediante el material genético.
- Heterocigoto:** Individuo que tiene dos alelos diferentes en el mismo locus.
- Heterocigoto compuesto:** Individuo que tiene dos alelos mutados diferentes en el mismo locus.
- Heterogeneidad genética:** Producción de fenotipos idénticos o similares por diferentes mecanismos genéticos. Puede ser clínica, alélica o de locus. Clínica: Fenotipos clínicamente diferentes derivados de mutaciones en el mismo gen. Alélica: Situación en que alelos diferentes en un locus pueden producir expresividad variable de una enfermedad. Dependiendo de la definición de fenotipo, la heterogeneidad alélica puede causar dos enfermedades distintas. De locus: Producción de fenotipos idénticos o similares por mutaciones en uno o más loci diferentes.
- Heteroplasmia:** Presencia de más de un tipo de ADNmt en las mitocondrias de un individuo. Compárese con homoplasmia.
- Homocigoto:** Individuo que tiene dos alelos idénticos en el mismo locus.
- Homólogo (cromosoma):** Son los dos cromosomas miembros del mismo par, provenientes de cada uno de los progenitores.
- Homoplasmia:** Presencia de un solo tipo de ADNmt en las mitocondrias de un individuo. Compárese con heteroplasmia.
- Hot spot (Punto caliente):** Región de un gen en la que las mutaciones son especialmente frecuentes.
- Intrón:** Segmento de ADN de un gen que se encuentra entre dos exones, no codifica proteína, su función sigue siendo estudiada hasta la fecha. Compárese con exón.
- Ligado a X:** Término referido a los genes que se localizan en el cromosoma X.
- Ligamiento:** Situación en la que dos o más genes no alélicos tienden a heredarse juntos. Los genes ligados tienen sus loci en el mismo cromosoma; no se transmiten independientemente, pero se pueden separar por entrecruzamiento.
- Locus (plural Loci):** Localización de un gen en un cromosoma.
- Mapeo:** Distintos métodos que permiten determinar la posición de un gen en un cromosoma (mapa físico) o su distancia relativa a otros loci genéticos y su orden relativo (mapa genético).
- Mitocondria:** Pequeñas organelas situadas en el citoplasma celular, encargadas de suministrar la mayor parte de la energía que se utiliza para la actividad celular. Contienen ADN circular.
- MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification):** Técnica moderna de biología molecular útil para detectar delecciones / duplicaciones de los exones de un gen, así como cambios en el número de secuencias genómicas.
- Modelo animal:** Herramienta fundamental para la investigación de distintas enfermedades. Por su intermedio podemos esclarecer los mecanismos moleculares y diseñar nuevas estrategias de tratamiento. Los modelos murinos (*Mus musculus*) son sin duda los más utilizados en la actualidad para el estudio de la hipoacusia. La similitud entre el oído interno del ratón y del hombre, así como la alta homología entre sus genomas, hacen de esta especie un instrumento primordial. En los últimos diez años se han establecido numerosas líneas de ratones mutantes como modelos fiables para el estudio de las sorderas humanas. Con ellos se ha podido conocer la causa última desencadenante de la alteración funcional en algunas hipoacusias.
- Monogénico:** Término que describe un único gen o un rasgo mendeliano.
- Multifactorial:** Término que describe los rasgos o enfermedades que son producto de múltiples factores genéticos (genes) y ambientales. Compárese con poligénico.
- Mutación:** Cualquier cambio permanente en la secuencia del ADN genómico.
- Mutación nueva (de novo):** Alteración en la secuencia de ADN que aparece por primera vez en una familia como consecuencia de una mutación producida en una célula germinal (óvulo o espermatozoide) de uno de los progenitores o en el propio cigoto.
- Nucleótido:** Unidad elemental del ADN o del ARN que consta de un azúcar, un grupo fosfato y cuatro bases nitrogenadas.
- Penetrancia:** En una población, proporción (%) de individuos que poseen un genotipo causante de una enfermedad y que expresa el fenotipo de dicha enfermedad. Cuando esta proporción es menor del 100%, se dice que el genotipo de la enfermedad tiene penetrancia reducida, incompleta o disminuida. Compárese con expresividad.
- Pleiotropía:** Término que describe la expresión de un gen que produce efectos aparentemente no relacionados entre sí, es decir con efecto fenotípico múltiple. Son manifestaciones múltiples y aparentemente independientes de la expresión de un único gen.
- Poligenia (poligénico):** Herencia determinada por muchos genes en diferentes loci con pequeños efectos aditivos. Compárese con multifactorial.
- Probando (caso índice):** Miembro afectado de la familia que es el primero que llama la atención en una genealogía de un trastorno genético.
- Riesgo de recurrencia:** Probabilidad de que un trastorno genético presente en uno o más miembros de una familia se produzca en otro miembro de la misma o en sucesivas generaciones. Véase empírico.
- Secuencia:** En genómica y genética molecular es el orden de los nucleótidos en un segmento de ADN o ARN.